

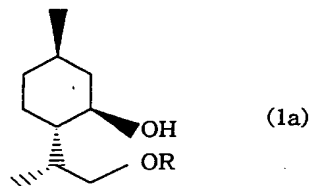
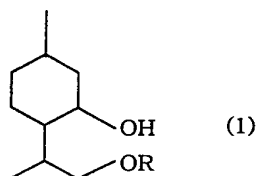


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07C 43/13, 43/188, 43/196 C07C 41/26, 41/16, C09K 3/00	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/10117 (43) 国際公開日 1994年5月11日 (11.05.94)
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01562 (22) 国際出願日 1993年10月28日 (28. 10. 93) (30) 優先権データ 特願平 4/316438 1992年10月29日 (29. 10. 92) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP] 〒841 佐賀県鳥栖市田代大官町 408 番地 Saga, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 中川 晃 (NAKAGAWA, Akira) [JP/JP] 平野宗彦 (HIRANO, Munehiko) [JP/JP] 小田英志 (ODA, Hideshi) [JP/JP] 栗林 満 (KURIBAYASHI, Mitsuru) [JP/JP] 田上義洋 (TANOUE, Yoshihiro) [JP/JP] 〒841 佐賀県鳥栖市田代大官町 408 番地 久光製薬株式会社内 Saga, (JP) (74) 代理人 弁理士 伊東辰雄, 外 (ITO, Tatsuo et al.) 〒105 東京都港区虎ノ門二丁目 8 番 1 号 虎ノ門電気ビル Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AU, CA, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : CYCLOHEXANOL DERIVATIVE, AGENT AND COMPOSITION CONTAINING THE SAME FOR IMPARTING PLEASANTLY COOL FEELING, PROCESS FOR PRODUCING THE DERIVATIVE, AND INTERMEDIATE THEREFOR

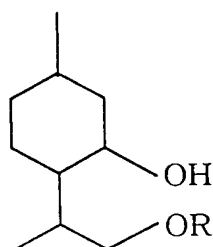
(54) 発明の名称 シクロヘキサノール誘導体、これを含有する冷感剤および冷感性組成物、並びに該誘導体の製造方法およびその中間体

**(57) Abstract**

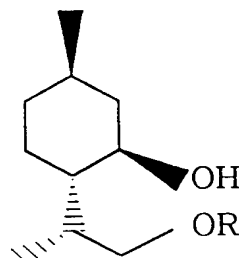
A cyclohexanol derivative represented by general formula (1), preferably by general formula (1a) (wherein R represents C₁-C₅ linear or branched alkyl). It can impart a sufficient, pleasantly cool feeling to not only the oral mucous membrane but also the skin and is odorless. Further it can provide nearly odorless agent and various compositions for imparting a pleasantly cool feeling.

(57) 要約

下記一般式 (1)、好ましくは下記一般式 (1a)



(1)



(1a)

(式中、Rは炭素数1～5の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基を示す)
で表されるシクロヘキサノール誘導体である。上記シクロヘキサノール誘導体は
口腔内粘膜のみならず皮膚に対しても十分な冷感を与えると共にほとんど無臭で
あり、このシクロヘキサノール誘導体を用いることによってほとんど無臭な冷感
剤並びに種々の冷感性組成物が得られる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	CS	チェッコスロヴァキア	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	CZ	チェッコ共和国	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	DK	デンマーク	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	ES	スペイン	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FI	フィンランド	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	FR	フランス	MC	モナコ	SI	スロベニア
BR	ブラジル	GA	ガボン	MG	マダガスカル	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GB	イギリス	ML	マリ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MN	モンゴル	TD	チャド
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	MR	モリタニア	TG	トゴ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	NE	ニジェール	US	米国
CI	コート・ジボアール	IT	イタリア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CM	カメルーン	JP	日本	NO	ノルウェー	VN	ベトナム
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド		

明 細 書

シクロヘキサノール誘導体、これを含有する冷感剤および冷感性組成物、並びに該誘導体の製造方法およびその中間体

技術分野

本発明は、清涼作用を有する新規なシクロヘキサノール誘導体、並びに該誘導体を含有する冷感剤および冷感性組成物に関する。さらに、本発明は、上記シクロヘキサノール誘導体を製造するための方法並びにそのための中間体である新規なベンジルシクロヘキシルエーテル誘導体に関する。

背景技術

従来から、皮膚や口腔内粘膜に対して生理的に冷たい感じを与える、いわゆる冷感（清涼）作用を有する物質として、ハッカ油およびハッカ油の主成分である *ℓ*-メントールが知られている。これらは芳香剤として食料品、飲料、歯磨、タバコ等に配合されており、また冷感剤（清涼剤）として各種の化粧品、外用剤等に広汎に使用されている。

しかしながら、*ℓ*-メントールは十分な冷感作用を有するものの、結晶性であるため、ある組成物の形態で使用した場合、特にシップ剤やテープ剤に配合した場合に基剤中で結晶化して他の薬物の放出性を低下させたりするため、新たに溶解剤を添加しなければならないという問題を有していた。また、周知のごとく、*ℓ*-メントールは強烈な匂いを有するため、化粧品等に配合した場合にそれらの優雅な香りを損なうことが多かった。

さらに、*ℓ*-メントールは昇華性であり、その特異なハッカ臭はわずかな量で広範囲に広がり、目や鼻粘膜に刺激を与える。そのため、*ℓ*-メントールを取り扱う製造工程の作業環境はあまり好ましいものではなかった。また、近年、需要者が医薬品等のハッカ臭の香りを気にする傾向にあり、*ℓ*-メントールの使用が好まれないといった問題もあった。さらに、*ℓ*-メントールは昇華性であるため、使用中の品質の安定性を持続することは困難を要するものであった。

近年、匂いの軽減化を図った ℓ -メントール誘導体およびその類縁化合物に関する特許出願が多数見受けられる。例えば、特開昭47-16647号公報、同47-16649号公報、同58-88334号公報、同61-194049号公報、特開平2-290827号公報にはメントール誘導体が、特開昭58-93454号公報、同58-95194号公報には三環式アルコール類が、特開昭60-136544号公報には三環式アミド類等が冷感剤として開示されている。しかしながら、これらは香気の点では改善がなされているものの、冷感の強さの点では ℓ -メントールにはるかに劣るものが多かった。そのため、従来の ℓ -メントール以外の冷感剤は、冷感剤に対する感度が高いといわれる口腔内粘膜に対しては冷感を与えられるものの、感度が低い皮膚等に対する冷感剤としては十分に満足できるものではなかった。

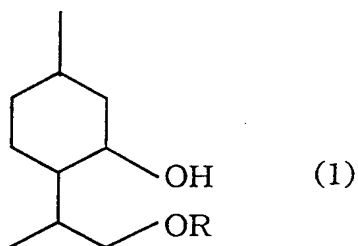
従って、前述した ℓ -メントールや従来公知のメントール類縁化合物を化粧品や医薬品の成分として処方した場合、①清涼（冷感）効果、②清涼作用の持続性、③特異臭（ハッカ臭）、④製剤における安定性、⑤溶解性等のうちいずれかの点で問題が生じたため、十分満足する製品を提供できなかった。

そこで、本発明は、口腔内粘膜や皮膚等を対象とした化粧品、口腔製剤および医薬品等の各種製剤を開発するうえで有用な、①十分な清涼作用を有する、②ハッカ臭がない、③常温で昇華しない、④基剤中で結晶化しない、⑤各種基剤との相溶性が良い等の優れた特性を有する化合物、並びにその化合物を用いた冷感剤および冷感性組成物の開発を目的とするものである。

発明の開示

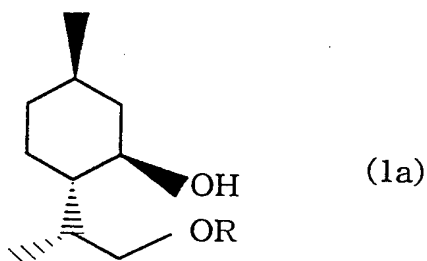
本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意研究を行った結果、下記構造式で示される新規なシクロヘキサノール誘導体が ℓ -メントールに匹敵する冷感作用を有していて、口腔内粘膜のみならず皮膚に対しても十分な活性があり、しかも ℓ -メントールやハッカ油に比べてほとんど無臭である等の優れた特性を有することを見出し、本発明に到達した。

すなわち、本発明のシクロヘキサノール誘導体は、下記一般式（1）



(式中、Rは炭素数1～5の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基を示す)
で表されるものである。

上記本発明のシクロヘキサノール誘導体は文献未記載の化合物で、本発明者らによって初めて見いだされたものであり、その正式名称は2-(2-アルコキシ-1-メチルエチル)-5-メチルシクロヘキサノールである。上記化合物には複数の立体異性体があり、いずれのものも清涼作用が強かつほとんど無臭であるが、冷感の持続性等の点で下記一般式(1a)



(式中、Rは炭素数1～5の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基を示す)
で表されるシクロヘキサノール誘導体、すなわち(1R, 2S, 5R, 8R)-2-(2-アルコキシ-1-メチルエチル)-5-メチルシクロヘキサノールが好ましい。

前記一般式(1)および(1a)中、Rが示す炭素数1～5の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、iso-ペンチル基、sec-ペンチル基、tert-ペンチル基、neo-ペンチル基等が挙げられ、メチル基、エチル基、iso-プロピル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基が好ましく、メチル基が特に好ましい。

次に、本発明の冷感剤および冷感性組成物について説明する。

本発明の冷感剤は、前記一般式(1)で表されるシクロヘキサノール誘導体を

含有するものである。すなわち、上記本発明のシクロヘキサノール誘導体はそれ自体冷感剤として作用するため、本発明の冷感剤は上記シクロヘキサノール誘導体のみからなるものでもよく、また他の公知の冷感剤と組み合わせたものでもよい。また、上記シクロヘキサノール誘導体は、複数の立体異性体のうちのいずれかを単独で使用しても、あるいは複数のものの混合物として使用してもよいが、前記一般式(1a)で表されるシクロヘキサノール誘導体を単独で使用する方が好ましい。

このように、上記本発明のシクロヘキサノール誘導体は冷感剤として医薬品、医薬部外品、食品、化粧品等への多くの応用が考えられ、かかる誘導体を含有する種々の冷感性組成物が本発明によって得られる。すなわち、本発明の冷感性組成物は、前記一般式(1)で表されるシクロヘキサノール誘導体を含有するものである。

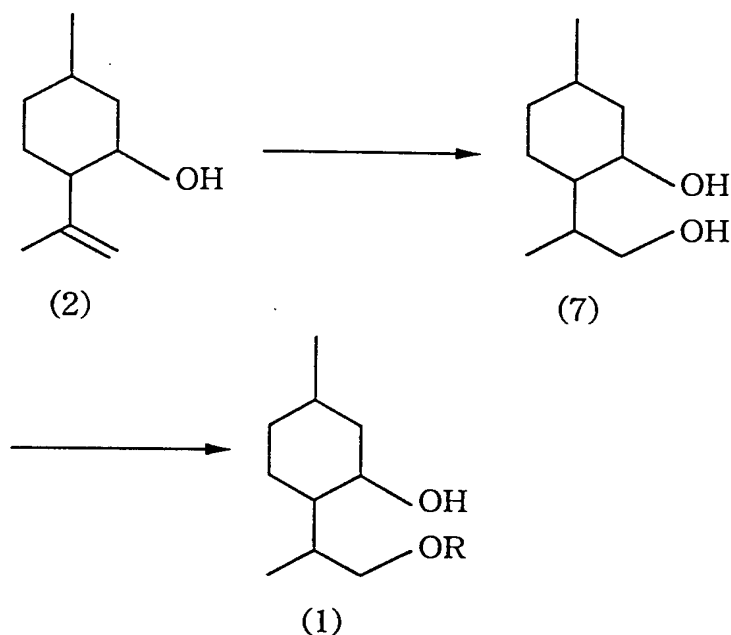
具体的には、本発明の冷感性組成物としては、上記シクロヘキサノール誘導体を冷感剤として配合して清涼作用を付与した、(1)軟膏、クリーム、ゲル、ローション、成形パップ剤、テープ剤、内服剤等の医薬品、(2)パウダー、ヘアトニック、シャンプー、口紅等の化粧品、(3)歯磨き等の口内洗浄剤、(4)チューインガム、キャンデー、冷菓、清涼飲料等の食品等が挙げられる。

本発明の冷感性組成物に使用する他の成分は特に限定されず、公知の基剤、薬剤等との併用により適宜処方することができる。また、上記シクロヘキサノール誘導体の清涼作用を損なわない限りにおいて、本発明の冷感性組成物に防腐剤、抗酸化剤、香料、着色料、界面活性剤等を配合することができる。さらに、本発明の冷感性組成物が医薬品、化粧品等の各種製剤の場合、薬効成分として公知の薬剤を適宜配合することができる。

本発明の冷感性組成物中の前記シクロヘキサノール誘導体の含有量は特に制限されないが、使用時に0.001～10重量%となる範囲が好ましい。

本発明のシクロヘキサノール誘導体は前記①～⑤の全ての特性に優れているため、かかる誘導体を含有してなる本発明の冷感剤並びに冷感性組成物はいずれもほとんどハッカ臭を伴わないで十分な清涼作用を皮膚等に付与することができ、しかもその作用の持続性および速効性に優れたものである。

次に、上記本発明のシクロヘキサノール誘導体の製造方法に関して説明する。
本発明のシクロヘキサノール誘導体は、例えばイソプレゴールを原料として以下の反応式に従って合成することができる。



(式中、Rは炭素数1～5の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基を示す)

すなわち、イソプレゴール(2)と水素化ホウ素ナトリウムをジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジグリム等から選択される溶媒に溶解し、さらに3フッ素化ホウ素エーテラートを滴下して混合物を得る。1時間～2時間後、上記混合物に水を加え、さらに水酸化ナトリウム水溶液および過酸化水素水を加え、十分に攪拌する。得られた反応生成物をエーテル等で抽出し、次いで溶媒を留去することによってジオール(7)を得る。

次に、ジオール(7)をジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等から選択される溶媒に溶解し、水素化ナトリウム、酸化銀、酸化バリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、炭酸カリウム、ナトリウムアミド等から選択される塩基を添加後、対応するハロゲン化アルキルを等モル滴下し、 -10°C から 100°C の範囲内の温度で数時間から数十時間反応させることにより、目的のシクロヘキサノール誘導体(1)を得ることができる。

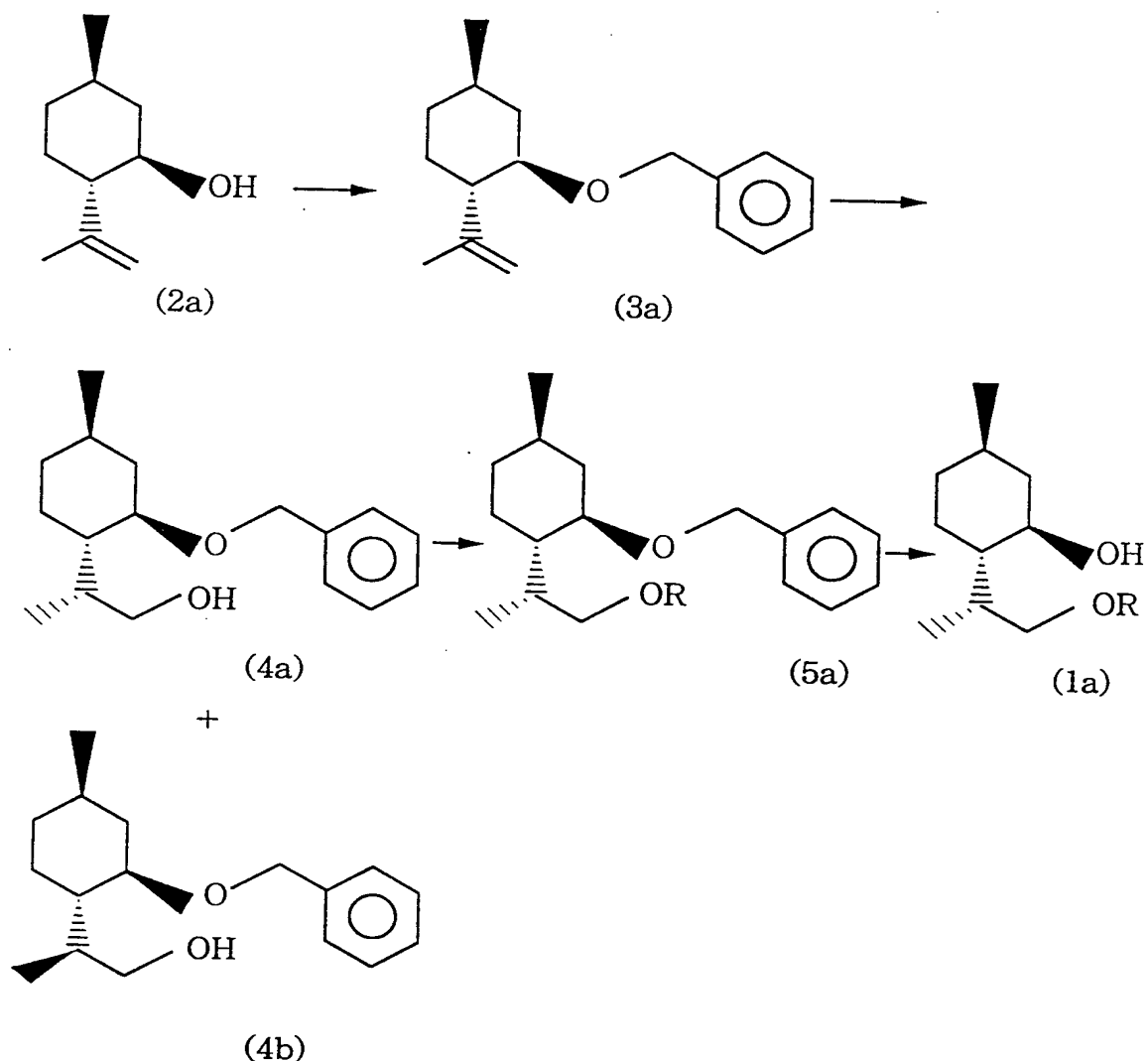
なお、上記の方法にカラム分離等の分割手段および／または出発原料の選択等の手法を適宜組み合わせることによって、本発明のシクロヘキサノール誘導体を、数種類の立体異性体の混合物としてのみならずいずれかの立体異性体の単一物として得ることが可能である。

しかしながら、カラム分離等の手法はかなり手間がかかり、工業的な手法としてはあまり好ましくないため、本発明者らは、本発明のシクロヘキサノール誘導体のうち特に好ましい前記一般式 (1a) で表される (1 R, 2 S, 5 R, 8 R) - 2 - (2 - アルコキシ - 1 - メチルエチル) - 5 - メチルシクロヘキサノールのみを選択的にかつ効率よく製造する方法を新たに確立した。

すなわち、本発明者らは、前記一般式 (1a) で表されるシクロヘキサノール誘導体のみを工業的に有利に合成する方法を提供すべく鋭意研究した結果、(一) - イソプレゴールを出発原料としかつ特定の反応工程を経ることによって上記誘導体を高純度、高収率でかつ安価に製造できることを見出した。

以下に、一般式 (1a) で表されるシクロヘキサノール誘導体の本発明の製造方法に関して説明する。

本発明の方法における反応は、以下の反応式で表される。



(式中、Rは炭素数1～5の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基を示す)

すなわち、先ず、(－)－イソプレゴール (2a) と金属ナトリウムあるいは水素化ナトリウムとを、トルエン、キシレンのようなベンゼン系溶媒中で3～24時間還流温度にて反応させて塩を形成させる。これに、ベンジルクロライド、ベンジルブロマイド等から選択されるハロゲン化ベンジルを加熱下にて滴下する。滴下終了後1～12時間還流温度に保った後、反応を終了する。上記反応液を冷却後、水を加えて攪拌し、有機相を分離した後、溶媒を回収し、減圧蒸留して化合物 (3a) を得る。この反応において、前記溶媒は、(－)－イソプレゴールに対して1～10重量倍程度の量が好ましく使用される。また、金属ナトリウムま

たは水素化ナトリウム、並びにハロゲン化ベンジルは、それぞれ（-）-イソプレゴールに対して1～2倍モル程度の量が好ましく使用される。

得られた化合物（3a）は、当業者によく知られた種々の条件下にてハイドロボレーション-過酸化水素酸化反応により化合物（4a, 4b）へ導くことができる。すなわち、ジボラン（ボラン・THF錯体、ボラン・メチルスルフィド錯体等）、ジイソピノカンフェニルボラン、9-ボラビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン（9-BBN）、ジシアミルボラン等）によって化合物（3a）の内部オレフィンにB-H結合を付加させ、過酸化水素で酸化することにより新規化合物である目的化合物（4a, 4b）を収率良く得ることができる。

好ましくは、反応系の内部または外部において水素化ホウ素ナトリウムと種々の酸類（例えば、三フッ化ホウ素エーテル錯体、塩化アルミニウム、硫酸、ジメチル硫酸等）とを、THF、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等から選択される有機溶媒中反応させることによって前記ジボランを発生させる。すなわち、化合物（3a）を好ましくは0.5～20重量倍、より好ましくは1～10重量倍の量の有機溶媒（好ましくはテトラヒドロフラン）に溶解し、系内または系外において化合物（3a）に対して好ましくは1～1.5倍モル量の水素化ホウ素ナトリウムと、水素化ホウ素ナトリウムに対して好ましくは1～1.5倍モル量の酸類とを用いてジボランを発生させる。容器内の温度が40℃を超えないように攪拌を続け、ジボラン発生終了後1～3時間十分に攪拌する。続けて、上記反応液に3M水酸化ナトリウム水溶液を化合物（3a）に対して好ましくは1～2重量倍程度加え、さらに同量程度の30%過酸化水素水を容器内の温度が40℃を超えないようにゆっくりと滴下する。滴下終了後、反応液を室温で0.5～3時間攪拌し、有機相を分離する。さらにテトラヒドロフランを用いて反応生成物を水相から抽出し、先に分離した有機相に加える。有機相を乾燥後、溶媒を留去することによって結晶性化合物（4a）と液状化合物（4b）の混合物が得られる。

上記反応においては化合物（4a）が化合物（4b）に対して優先的に生成し、かつ化合物（4a）は結晶化するのに対して化合物（4b）は液体であるため、ヘキサンのような不溶性の溶媒で洗浄することにより、容易に化合物（4a）を単一物として得ることができる。

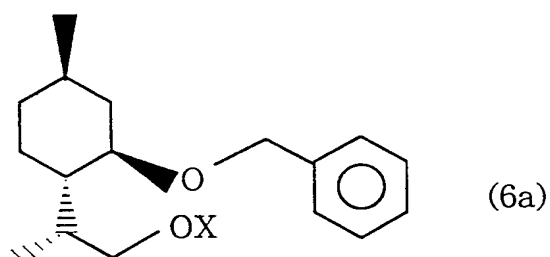
化合物 (4a) は、有機溶媒中において塩基の存在下、メチル化剤等のアルキル化剤により化合物 (5a) に誘導される。有機溶媒としては、例えばN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等を用いることができ、化合物 (4a) に対して好ましくは1～20重量倍程度、より好ましくは2～10重量倍程度の量を使用される。また、塩基としては水素化ナトリウム、カリウム-tert-ブトキシドが特に好ましいが、アルキル化を進行させるものであれば種類は限定されない。アルキル化剤としてはヨウ化アルキル、塩化アルキル、臭化アルキル、ジアルキル硫酸等が好ましく、化合物 (4a) 1モルに対して1～2モル程度が適当量として使用される。反応終了後、反応生成物を水中に注入し、中和し、適当な溶媒で抽出した後、有機層を水洗し、乾燥後、濃縮することによって文献未記載の新規化合物である化合物 (5a) を得ることができる。さらに望むならば、例えば、減圧蒸留もしくはカラムクロマトグラフィー等の手段により化合物 (5a) を精製してもよい。

化合物 (5a) から化合物 (1a) への反応は、エタノール、メタノール、酢酸、ジオキサン、シクロヘキサン等から選択される溶媒中、パラジウム炭素のような脱ベンジル化剤を触媒とし、硫酸、塩酸、酢酸、過塩素酸等の酸を助触媒として化合物 (5a) に接触水素添加を行うことによって(脱ベンジル化反応)、一般式 (1a) で表される本発明のシクロヘキサノール誘導体を得ることができる。用いる溶媒は、化合物 (5a) に対して好ましくは1～20重量倍程度、より好ましくは2～5重量倍程度の量を使用される。酸濃度は0.1～2Nの濃度が好ましく、この下限未満であると反応が速やかに進行しない傾向にあり、またこの上限を超えると目的の反応以外の副反応がおこりやすい。脱ベンジル化剤の使用量は化合物 (5a) に対して1～10重量%が好ましい。また、この反応は常圧で行ってもよいが、2～5 kg/cm² 程度の加圧下で行うことが好ましい。

なお、上記本発明の方法によって一般式 (1a) で表される本発明のシクロヘキサノール誘導体を製造する場合、前記一般式 (4a) および (5a) で表される化合物が中間体として有効な新規化合物であることが本発明者らによって見いだされた。従って、本発明は、シクロヘキサノール誘導体を製造するための中間体にも

関するものであり、以下に本発明の新規なベンジルシクロヘキシルエーテル誘導体について説明する。

本発明のベンジルシクロヘキシルエーテル誘導体は下記一般式 (6a)



(式中、XはHあるいは炭素数1～5の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基を示す)

で表されるものである。上記一般式 (6a) 中のXは、水素原子または前記一般式 (1) 中のRと同様のアルキル基であり、Xが水素原子のものが前記化合物 (4a) に相当し、Xがアルキル基のものが前記化合物 (5a) に相当する。本発明のベンジルシクロヘキシルエーテル誘導体は、上述のように、一般式 (1a) で表される本発明のシクロヘキサノール誘導体を工業的に効率よく製造するための中間体として非常に有用なものである。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例等に基づいて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例等に限定されるものではない。

参考例 1 (1R, 2S, 5R) - 2 - (2-ヒドロキシ-1-メチル
エチル) - 5-メチルシクロヘキサノールの合成

1ℓの3つ口フラスコに、冷却管、滴下ロート、温度計、マグネチックスターラーを取付け、水素化ホウ素ナトリウム5.1g (0.13mol)、ジグリム700ml、および(-)-イソプレゴール50.0g (0.32mol)を入れた。水浴上で上記フラスコ中に3フッ素化ホウ素エーテラート23.0ml (0.18mol)を加え、内容物を15分間十分に攪拌した(沈澱物生成)。さらに上記内容物を室温で1時間攪拌した後、水50mlによって過剰な水酸化物を分解した。40mlの3モル濃度水酸化ナトリウム水溶液を30～50℃の

水浴上で、上記反応によって生成した有機ボランに加え、さらに40mlの30%過酸化水素水を加え、30分間十分に攪拌した。上記反応液から反応生成物を1ℓのエーテルで抽出し、同量の冷水で5回洗ってジグリムを除去した。次いで、そのエーテル相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去することによって(1R, 2S, 5R) - 2 - (2-ヒドロキシ-1-メチルエチル) - 5-メチルシクロヘキサノール45.0g(収率80.8%)を白色結晶として得た(参考文献: Helv. Chim. Acta., 50(21), 153(1967).)。

参考例2 (1R, 2S, 5R, 8R) - 2 - (2-ヒドロキシ-1-メチルエチル) - 5-メチルシクロヘキサノールの合成

参考例1で得られた化合物30.0gをクロロホルム:酢酸エチル=1:1溶液を用いてカラム分離した後、溶媒を留去することによって(1R, 2S, 5R, 8R) - 2 - (2-ヒドロキシ-1-メチルエチル) - 5-メチルシクロヘキサノール24.7g(収率82.3%)を白色結晶として得た。

実施例1 (1R, 2S, 5R) - 2 - (2-メトキシ-1-メチルエチル) - 5-メチルシクロヘキサノールの合成

参考例1で得られた(1R, 2S, 5R) - 2 - (2-ヒドロキシ-1-メチルエチル) - 5-メチルシクロヘキサノール20.0g(0.12mol)をジメチルホルムアミド100mlに溶解し、さらに水素化ナトリウム3.3g(0.14mol)を加えた。上記混合物を30分間攪拌後、ヨウ化メチル19.8g(0.14mol)を滴下し、室温で24時間攪拌を続けた。反応終了後、反応液に水300mlを加えて攪拌した後、反応生成物をエーテルで抽出した。次いで、そのエーテル相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去することによって(1R, 2S, 5R) - 2 - (2-メトキシ-1-メチルエチル) - 5-メチルシクロヘキサノール19.5g(収率87.4%)を無色液体として得た。得られた化合物の質量分析データおよびNMRデータを以下に示す。

MS (M/e) : 187 (M+1)

NMR (CDCl₃, ppm) :

0.84~1.01(8H;3-Hax, 4-Hax, 7-CH₃, 9-CH₃)

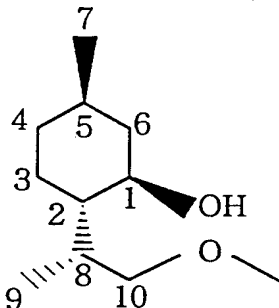
1. 09~1. 68 (5H; 2-H, 3-Heq, 4-Heq, 5-H, 6-Hax)

1. 92~2. 06 (2H; 6-Heq, 8-H)

3. 26~3. 71 (6H; 1-H, -OCH₂-, -OCH₃)

実施例 2 (1 R, 2 S, 5 R, 8 R) - 2 - (2 - メトキシ - 1 -
メチルエチル) - 5 - メチルシクロヘキサノールの合成

実施例 1 で得られた化合物 18. 0 g を酢酸エチル : クロロホルム : ヘキサン = 1 : 1 : 2 混液を用いてカラム分離した後、溶媒を留去することによって (1 R, 2 S, 5 R, 8 R) - 2 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエチル) - 5 - メチルシクロヘキサノール 14. 3 g (収率 79. 7%) を無色液体として得た。得られた化合物の立体構造式、質量分析データおよび NMR データを以下に示す。



MS (M/e) : 187 (M+1)

NMR (CDCl₃, ppm) :

0. 80~1. 01 (8H; 7-CH₃, 9-CH₃, 3-Hax, 4-Hax)

1. 07~1. 69 (5H; 2-H, 3-Heq, 4-Heq, 5-H, 6-Hax)

1. 92~2. 04 (2H; 8-H, 6-Heq)

3. 27~3. 45 (6H; -OCH₂-, -OCH₃, 1-H)

3. 72 (1H; -OH)

実施例 3 (1 R, 2 S, 5 R, 8 R) - 2 - (2 - メトキシ - 1 -
メチルエチル) - 5 - メチルシクロヘキサノールの合成

参考例 2 で得られた (1 R, 2 S, 5 R, 8 R) - 2 - (2 - ヒドロキシ - 1 -
メチルエチル) - 5 - メチルシクロヘキサノール 20. 0 g (0. 12 mol) を出発原料として用いた以外は実施例 1 と同様な操作を行ない、
(1 R, 2 S, 5 R, 8 R) - 2 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエチル) - 5 -
メチルシクロヘキサノール 19. 6 g (収率 90. 5%) を無色液体として得

た。得られた化合物は、実施例2で得られたものと同じものであった。

実施例4 (1R, 2S, 5R) - 2 - (2-エトキシ-1-メチル
エチル) - 5-メチルシクロヘキサノールの合成

(1R, 2S, 5R) - 2 - (2-ヒドロキシ-1-メチルエチル) - 5-メチルシクロヘキサノール 20.0 g (0.12 mol) をジメチルホルムアミド 100 ml に溶解し、さらに水素化ナトリウム 3.3 g (0.14 mol) を加えた。上記混合物を30分間攪拌後、ヨウ化エチル 21.8 g (0.14 mol) を滴下し、室温で24時間攪拌を続けた。反応終了後、反応液に水 300 ml を加えて攪拌した後、反応生成物をエーテルで抽出した。次いで、そのエーテル相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去することによって (1R, 2S, 5R) - 2 - (2-エトキシ-1-メチルエチル) - 5-メチルシクロヘキサノール 20.1 g (収率 86.4%) を無色液体として得た。得られた化合物の質量分析データおよびNMRデータを以下に示す。

MS (M/e) : 201 (M+1)

NMR (CDCl₃, ppm) :

0.81~1.03 (8H; 3-Hax, 4-Hax, 7-CH₃, 9-CH₃)

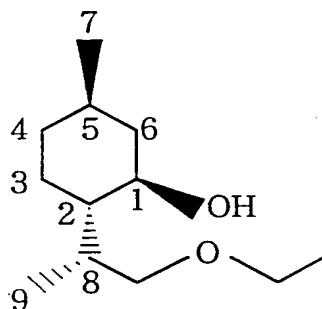
1.11~1.69 (8H; 2-H, 3-Heq, 4-Heq, 5-H, 6-Hax, -OCH₂CH₃)

1.90~2.03 (2H; 6-Heq, 8-H)

3.23~3.68 (5H; 1-H, -OCH₂CH-, -OCH₂CH₃)

実施例5 (1R, 2S, 5R, 8R) - 2 - (2-エトキシ-1-
メチルエチル) - 5-メチルシクロヘキサノールの合成

実施例3で得られた化合物 18.0 g を酢酸エチル：クロロホルム：ヘキサン = 1 : 1 : 2 混液を用いてカラム分離した後、溶媒を留去することによって (1R, 2S, 5R, 8R) - 2 - (2-エトキシ-1-メチルエチル) - 5-メチルシクロヘキサノール 14.9 g (収率 82.7%) を無色液体として得た。得られた化合物の立体構造式、質量分析データおよびNMRデータを以下に示す。



MS (M/e) : 201 (M+1)

NMR (CDCl₃, ppm) :

0.80~1.01 (8H; 7-CH₃, 9-CH₃, 3-Hax, 4-Hax)

1.10~1.68 (8H; 2-H, 3-Heq, 4-Heq, 5-H, 6-Hax, -OCH₂CH₃)

1.89~2.03 (2H; 6-Heq, 8-H)

3.32~3.55 (5H; 1-H, -OCH₂-, -OCH₂CH₃)

4.14 (1H; -OH)

実施例 6 (1R, 2S, 5R)-2-(2-イソプロピルオキシ-1-
-メチルエチル)-5-メチルシクロヘキサノールの合成

(1R, 2S, 5R)-2-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-5-メチルシクロヘキサノール 20.0 g (0.12 mol) をジメトキシエタン 100 ml に溶解し、さらに水素化ナトリウム 3.3 g (0.14 mol) を加えた。上記混合物を 30 分間攪拌後、ヨウ化イソプロピル 23.7 g (0.14 mol) を滴下し、室温で 24 時間攪拌を続けた。反応終了後、反応液に水 300 ml を加えて攪拌した後、反応生成物をエーテルで抽出した。次いで、そのエーテル相を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去することによって (1R, 2S, 5R)-2-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-5-メチルシクロヘキサノール 18.3 g (収率 73.6%) を無色液体として得た。得られた化合物の質量分析データおよび NMR データを以下に示す。

MS (M/e) : 215 (M+1)

NMR (CDCl₃, ppm) :

0.85~1.05 (8H; 3-Hax, 4-Hax, 7-CH₃, 9-CH₃)

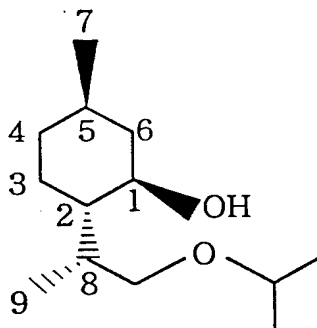
1.13~1.70 (11H; 2-H, 3-Heq, 4-Heq, 5-H, 6-Hax, -OCH(CH₃)₂)

1.95~2.11 (2H; 6-Heq, 8-H)

3. 19~3. 75 (4H; 1-H, -OCH₂-, -OCH(CH₃)₂)

実施例 7 (1 R, 2 S, 5 R, 8 R) - 2 - (2 - イソプロピルオキシ - 1 - メチルエチル) - 5 - メチルシクロヘキサノールの合成

実施例 5 で得られた化合物 15. 0 g を酢酸エチル : クロロホルム : ヘキサン = 1 : 1 : 2 混液を用いてカラム分離した後、溶媒を留去することによって (1 R, 2 S, 5 R, 8 R) - 2 - (2 - イソプロピルオキシ - 1 - メチルエチル) - 5 - メチルシクロヘキサノール 12. 5 g (収率 83. 1%) を無色液体として得た。得られた化合物の立体構造式、質量分析データおよび NMR データを以下に示す。



MS (M/e) : 215 (M+1)

NMR (CDCl₃, ppm) :

0. 80~1. 03 (8H; 7-CH₃, 9-CH₃, 3-Hax, 4-Hax)

1. 11~1. 68 (11H; -OCH(CH₃)₂, 2-H, 3-Heq, 4-Heq, 5-H, 6-Hax)

1. 85~2. 02 (2H; 6-Heq, 8-H)

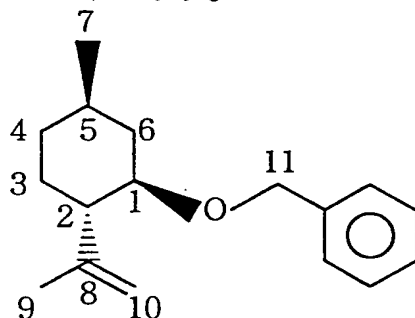
3. 33~3. 65 (4H; 1-H, -OCH₂-, -OCH(CH₃)₂)

4. 39 (1H; -OH)

参考例 3 ベンジル (1 R, 2 S, 5 R) - 2 - イソプロペニル - 5 - メチルシクロヘキシル エーテル (化合物 (3a)) の合成

トルエン 230 ml、(-) - イソプレゴール 77. 0 g (0. 5 mol) および金属ナトリウム 12. 7 g (0. 55 mol) を混合加熱し、還流温度にて 18 時間保ち、塩を生成させた。その後、上記混合物に塩化ベンジル 82. 3 g (0. 65 mol) を 1 時間かけて滴下し、さらに還流温度で 2 時間反応させた。容器およびその内容物を冷却し、水 300 ml を加えた後、有機相を分離した。続いて、その有機相を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

後、トルエンを回収し、減圧下で蒸留することによって化合物 (3a) 10.8 g (収率 89%) を得た。得られた化合物の立体構造式、沸点、質量分析データおよび NMR データを以下に示す。



b. p. = 118 ~ 121 °C / 3 mmHg

MS (M/e) : 244 (M⁺)

NMR (CDCl₃, ppm) :

0.82 ~ 1.05 (5H; 3-Hax, 4-Hax, 7-CH₃)

1.21 ~ 1.71 (7H; 9-CH₃, 3-Heq, 4-Heq, 5-H, 6-Hax)

2.02 ~ 2.21 (2H; 2-H, 6-Heq)

3.22 ~ 3.35 (1H; 1-H)

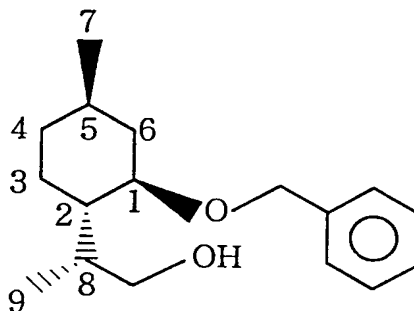
4.39 ~ 4.82 (4H; -OCH₂C₆H₅, C=CH₂)

7.18 ~ 7.35 (5H; ベンゼン環)

実施例 8 ベンジル (1R, 2S, 5R, 8R) - 2 - (2-ヒドロキシ-1-メチルエチル) - 5-メチルシクロヘキシル エーテル (化合物 (4a)) の合成

参考例 3 で得られた化合物 (3a) 61 g (0.25 mol) および水素化ホウ素ナトリウム 9.5 g (0.25 mol) を無水 THF 100 ml に溶解し、さらにジメチル硫酸 31.5 g (0.25 mol) を内温が 40 °C を超えないように保ちながら滴下し、さらに室温で 2 時間攪拌した。その後、反応液を氷冷し、水 100 ml を注意深く滴下した。滴下後、上記反応液に 3M NaOH 水溶液 100 ml を滴下し、さらに 30% 過酸化水素水 100 ml を内温が 40 °C を超えないように加え、さらに 30 分攪拌した。次いで、有機相を分離し、さらに水相から反応生成物を n-ヘキサン 500 ml を用いて抽出し、有機相に加えた。その有機相を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

後、溶媒を留去した。それによって生じた結晶をn-ヘキサンを用いて洗浄することによって化合物(4a) 47.8 g (収率73%)を得た。得られた化合物の立体構造式、融点、質量分析データおよびNMRデータを以下に示す。



m. p. = 82.5 ~ 83.5 °C

MS (M/e) : 262 (M⁺)

NMR (CDCl₃, ppm) :

0.82~0.99 (8H; 3-H_{ax}, 4-H_{ax}, 7-CH₃, 9-CH₃)

1.12~1.94 (6H; 2-H, 3-H_{eq}, 4-H_{eq}, 5-H, 6-H_{ax}, 8-H)

2.24 (1H; 6-H_{eq})

2.59 (1H; -OH)

3.22~3.54 (3H; 1-H, -OCH₂OH)

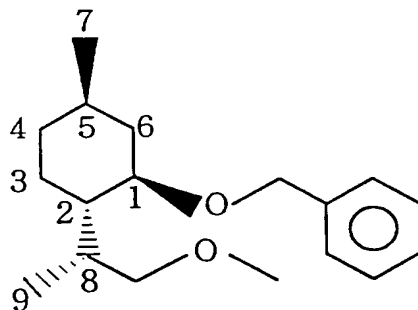
4.36~4.70 (2H; -OCH₂C₆H₅)

7.24~7.36 (5H; ベンゼン環)

実施例 9 ベンジル (1R, 2S, 5R, 8R) - 2 - (2-メトキシ-1-メチルエチル) - 5-メチルシクロヘキシル エーテル (化合物(5a)) の合成

水素化ナトリウム 9.2 g (230 mmol, 60% in oil) の DMF 溶液 40 ml に、氷冷下にて実施例 8 で得られた化合物(4a) 40 g (153 mmol) の DMF 溶液 80 ml を滴下した。滴下終了後、反応液を 1 時間攪拌した後、氷冷下にてヨウ化メチル 32.6 g (230 mmol) を 30 分かけて滴下した。さらに反応液を室温にて 3 時間攪拌した後、氷水中に注意深く注ぎ、ヘキサンを用いて反応生成物を抽出した。有機相を分離した後、食塩水で洗浄し、さらに無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に溶媒を回収した。それによって生じた残渣を減圧下で蒸留することによって化合物(5a) 42.1 g (収

率 90%) を得た。得られた化合物の立体構造式、沸点、質量分析データおよび NMR データを以下に示す。



b. p. = 188~191°C/3 mmHg

MS (M/e) : 276 (M⁺)

NMR (CDCl₃, ppm) :

0.79~1.72 (13H; 2-H, 3-H_{ax}, 3-H_{eq}, 4-H_{ax}, 4-H_{eq}, 5-H, 6-H_{ax}, 7-CH₃, 9-CH₃)

2.13~2.32 (2H; 6-H_{eq}, 8-H)

3.13~3.36 (6H; 1-H, -CH₂OCH₃, -OCH₃)

4.38~4.68 (2H; -OCH₂C₆H₅)

7.21~7.37 (5H; ベンゼン環)

実施例 10 (1R, 2S, 5R, 8R)-2-(2-メトキシ-1-
-メチルエチル)-5-メチルシクロヘキサノール
(化合物 (1a)) の合成

実施例 9 で得られた化合物 (5a) 45.0 g (163 mmol) を、耐圧ガラス中、1 N 塩酸-エタノール混合液 120 ml に溶解し、さらに 5% パラジウム炭素 2.25 g (5 重量%) を注意深く加えた。反応容器中を水素ガスにて 3 kg/cm² に加圧し、室温で攪拌した。水素の吸収を確認しながら、3 時間後に反応容器中を常圧に戻し、反応を終了した。触媒をろ別し、溶媒を濃縮した後、反応生成物をエーテル 500 ml を用いて抽出し、1 N 水酸化ナトリウム溶液 500 ml で洗浄した。その抽出液からエーテルを留去した後、減圧下で蒸留することによって (1R, 2S, 5R, 8R)-2-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-5-メチルシクロヘキサノール (化合物 (1a)) 27.9 g (収率 92.0%) を得た。

配合例 1 ローション (重量%)

エタノール	59.0
精製水	35.0
プロピレングリコール	5.0
(1R, 2S, 5R) - 2 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエチル)	1.0
- 5 - メチルシクロヘキサノール	

上記組成のローションを調整した。このローションを皮膚に適用するとさわやかなメントール様の清涼感を与えた。

配合例 2 ヘアートニック (重量%)

エタノール	52.0
ホホバ油	0.4
ポリオキシエチレンソルビタン	1.2
ラウレート	
プロピレングリコール	1.2
トリクロサン	0.1
色素	微量
(1R, 2S, 5R) - 2 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエチル)	0.5
- 5 - メチルシクロヘキサノール	
精製水	残量

上記各成分を混合して均一化し、ヘアートニックを調製した。このヘアートニックを頭皮につけると、エタノールの蒸発による冷却効果が終わった後も爽快な清涼感が残った。

配合例 3 スキンローション (重量%)

エタノール	20.0
プロピレングリコール	5.0
グリセリン	4.5
パラオキシ安息香酸メチル	0.1
香料	0.2
精製水	70.0

(1R, 2S, 5R) - 2 - (2 - エトキシ - 1 - メチルエチル) 0. 2

- 5 - メチルシクロヘキサノール

上記各成分を混合し、スキンローションを調製した。これを肌に使用すると、刺激性はなく、皮膚にさわやかな清涼感を与えた。

配合例 4 歯磨き (重量%)

リン酸水素カルシウム 50. 0

カルボキシメチルセルロース 1. 0

ナトリウムラウリルサルフェート 2. 0

グリセリン 25. 0

サッカリン 0. 2

香料 0. 8

(1R, 2S, 5R) - 2 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエチル) 0. 1

- 5 - メチルシクロヘキサノール

精製水 残 量

上記各成分を混和し、歯磨きを調製した。これを使用したところ、さわやかな清涼感が口中に広がった。

配合例 5 シャンプー (重量%)

ナトリウムラウリルサルフェート 12. 0

精製水 87. 5

(1R, 2S, 5R) - 2 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエチル) 0. 5

- 5 - メチルシクロヘキサノール

上記各成分を攪拌分散してシャンプーを調製した。このシャンプーを用いると使用後も頭皮にさわやかな清涼感が残った。

配合例 6 クリーム (重量%)

流動パラフィン 10. 0

中鎖脂肪酸トリグリセライド 5. 0

モノステアリン酸ポリエチレングリコール 3. 0

グリセリン 5. 0

カルボキシビニルポリマー 1. 0

ジイソプロパノールアミン	0. 4
パラオキシ安息香酸メチル	0. 2
(1R, 2S, 5R) - 2 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエチル)	2. 0
- 5 - メチルシクロヘキサノール	
精製水	残 量

上記各成分を混和し、クリームを調製した。これを皮膚に適用したところ、さわやかな清涼感が残った。

配合例 7 軟 膏 (重量%)

白色ワセリン	76. 0
モノステアリン酸グリセリン	10. 0
牛脂	10. 0
シリコーンオイル	1. 0
(1R, 2S, 5R) - 2 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエチル)	3. 0
- 5 - メチルシクロヘキサノール	

上記各成分を攪拌混合し軟膏を調製した。これを皮膚に適用するとメントール様の清涼感を与えた。

配合例 8 パップ剤 (重量%)

ゼラチン	5. 0
ソルビトール	10. 0
カルボキシメチルセルロース	3. 5
グリセリン	25. 0
カオリン	7. 0
ポリアクリル酸ソーダ	3. 0
(1R, 2S, 5R) - 2 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエチル)	0. 5
- 5 - メチルシクロヘキサノール	
精製水	46. 0

上記各成分を加熱混合しペーストとしたものを基布上に延展しパップ剤を調製した。このものは、皮膚に対してメントールと同様な冷感を与えた。

<u>配合例 9</u> パップ剤	(重量%)
ゼラチン	6. 0
ポリビニルアルコール	3. 5
メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体	2. 5
グリセリン	30. 0
カオリン	5. 0
ポリアクリル酸ソーダ	2. 0
(1R, 2S, 5R) - 2 - (2 - イソプロピルオキシ - 1 - メチルエチル) - 5 - メチルシクロヘキサノール	0. 5
精製水	50. 5

上記各成分を加熱混合しペーストとしたものを基布上に延展しパップ剤を調製した。このものは、皮膚に対してメントールと同様な冷感を与えた。

<u>配合例 10</u> ローション	(重量%)
エタノール	59. 0
精製水	35. 0
プロピレングリコール	5. 0
(1R, 2S, 5R, 8R) - 2 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエチル) - 5 - メチルシクロヘキサノール	1. 0

上記組成のローションを調製した。このローションを皮膚に適用するとさわやかなメントール様の清涼感を与えた。

<u>配合例 11</u> ヘアートニック	(重量%)
エタノール	52. 0
ホホバ油	0. 4
ポリオキシエチレンソルビタン	1. 2
ラウレート	
プロピレングリコール	1. 2
トリクロサン	0. 1
色素	微量
(1R, 2S, 5R, 8R) - 2 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエチル)	0. 5

- 5 - メチルシクロヘキサノール

精製水

残 量

上記各成分を混合し均一化して、ヘアートニックを調製した。このヘアートニックを頭皮につけると、エタノールの蒸発による冷却効果が終わった後も爽快な清涼感が残った。

配合例 1 2 スキンローション

(重量%)

エタノール	20.0
プロピレングリコール	5.0
グリセリン	4.5
パラオキシ安息香酸メチル	0.1
香料	0.2
精製水	70.0
(1R, 2S, 5R, 8R) - 2 - (2 - エトキシ - 1 - メチルエチル)	0.2

- 5 - メチルシクロヘキサノール

上記各成分を混合し、スキンローションを調製した。これを肌に使用すると、刺激性はなく、皮膚にさわやかな清涼感を与えた。

配合例 1 3 歯磨き

(重量%)

リン酸水素カルシウム	50.0
カルボキシメチルセルロース	1.0
ナトリウムラウリルサルフェート	2.0
グリセリン	25.0
サッカリン	0.2
香 料	0.8
(1R, 2S, 5R, 8R) - 2 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエチル)	0.1

- 5 - メチルシクロヘキサノール

精製水

残 量

上記各成分を混和し、歯磨きを調製した。これを使用したところ、さわやかな清涼感が口中に広がった。

配合例 1 4 シャンプー

(重量%)

ナトリウムラウリルサルフェート 12.0

精製水 87.5

(1R, 2S, 5R, 8R) - 2 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエチル) 0.5

- 5 - メチルシクロヘキサノール

上記各成分を攪拌分散してシャンプーを調製した。このシャンプーを用いると
使用後も頭皮にさわやかな清涼感が残った。

配合例 1 5 クリーム

(重量%)

流動パラフィン 10.0

中鎖脂肪酸トリグリセライド 5.0

モノステアリン酸ポリエチレングリコール 3.0

グリセリン 5.0

カルボキシビニルポリマー 1.0

ジイソプロパノールアミン 0.4

パラオキシ安息香酸メチル 0.2

(1R, 2S, 5R, 8R) - 2 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエチル) 2.0

- 5 - メチルシクロヘキサノール

精製水 残 量

上記各成分を混和し、クリームを調製した。これを皮膚に適用したところ、さ
わやかな清涼感が残った。

配合例 1 6 軟 膏

(重量%)

白色ワセリン 76.0

モノステアリン酸グリセリン 10.0

牛脂 10.0

シリコンオイル 1.0

(1R, 2S, 5R, 8R) - 2 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエチル) 3.0

- 5 - メチルシクロヘキサノール

上記各成分を攪拌混合し軟膏を調製した。これを皮膚に適用するとメントール
様の清涼感を与えた。

<u>配合例 1 7</u> パップ剤	(重量%)
ゼラチン	5. 0
ソルビトール	10. 0
カルボキシメチルセルロース	3. 5
グリセリン	25. 0
カオリン	7. 0
ポリアクリル酸ソーダ	3. 0
(1R, 2S, 5R, 8R) - 2 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエチル) - 5 - メチルシクロヘキサノール	0. 5
精製水	46. 0

上記各成分を加熱混合しペーストとしたものを基布上に延展しパップ剤を調製した。このものは、皮膚に対してメントールと同様な冷感を与えた。

<u>配合例 1 8</u> パップ剤	(重量%)
ゼラチン	6. 0
ポリビニルアルコール	3. 5
メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体	2. 5
グリセリン	30. 0
カオリン	5. 0
ポリアクリル酸ソーダ	2. 0
(1R, 2S, 5R, 8R) - 2 - (2 - イソプロピルオキシ - 1 - メチルエチル) - 5 - メチルシクロヘキサノール	0. 5
精製水	50. 5

上記各成分を加熱混合しペーストとしたものを基布上に延展しパップ剤を調製した。このものは、皮膚に対してメントールと同様な冷感を与えた。

<u>配合例 1 9</u> パップ剤	(重量%)
ゼラチン	6. 0
ポリビニルアルコール	3. 5
メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体	2. 5
グリセリン	30. 0

上記各成分を加熱混合しペーストとしたものを基布上に延展しパップ剤を調製した。なお、本比較例の組成物は、 ℓ -メントールの溶解剤であるクロタミトン抜いた以外は比較例 1 の組成物と同じものである。

比較例 3 クリーム

(重量%)

流動パラフィンリン	10.0
中鎖脂肪酸トリグリセライド	5.0
モノステアリン酸ポリエチレングリコール	3.0
グリセリン	5.0
カルボキシビニルポリマー	1.0
ジイソプロパノールアミン	0.4
パラオキシ安息香酸メチル	0.2
ℓ -メントール	2.0
精製水	残量

上記各成分を混和し、クリームを調製した。本比較例のクリームは、(1R, 2S, 5R, 8R)-2-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-5-メチルシクロヘキサノールの代わりに ℓ -メントールを用いた以外は配合例 15 のものと同じものである。

試験例 1

健康成人男子 10 名に対して、2-(2-メトキシ-1-メチルエチル)-5-メチルシクロヘキサノールの 0.01% 石油エーテル溶液を舌尖および前腕内側の皮膚にそれぞれ塗布し、その生理学的清涼作用を調べた。なお、基準として ℓ -メントールの 0.01% 石油エーテル溶液を用いた。結果を表 1 に示す。なお、清涼感はこの基準にしたがって評価した。

- +++ 非常に強く清涼感を感じる。
- ++ 強く清涼感を感じる。
- +
- 清涼感を感じる。
- 清涼感を感じない。

表 1

冷感剤サンプル	清 涼 感	
	舌 先	前腕内側の皮膚
2 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエチル) - 5 - メチ ルシクロヘキサノール (実施例 2)	+++	++
ℓ - メントール	+++	++

表 1 に示した結果から明かなように、本発明の 2 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエチル) - 5 - メチルシクロヘキサノールは、ℓ - メントール同様、舌先のみならず皮膚に対しても十分な冷感を与えるものであった。

試験例 2

健康成人男子 26 名に対して、配合例 8, 17, 18, 19 および比較例 1 で得られたパップ剤を前腕表部側に貼付し、その生理学的清涼作用と匂いを比較検討した。下記の各項目につき試験し、判定を行った。結果を表 2 に示す。なお、判定方法は、各試験項目において該当する試験結果を下記の点数で被験者に報告させる方法をとった。

[試験項目、試験結果の配分およびその点数]

イ) 冷感の強さ

冷感が強いもの 3

冷感がとぼしいもの 2

冷感がないもの 1

ロ) 冷感の持続性

3 時間以上 3

3 時間以下 2
1 時間以下 1
ハ) 冷感の速効性	
5 分以内 3
5 ～ 1 0 分以内 2
1 0 分以上 1
ニ) 匂いの強さ	
匂いが強い 3
匂いが弱い 2
匂いがない 1

以上 4 項目に関して、各被験者の回答した点数を各々合計し、各項目にわたって 26 人の平均値を表 2 に示した。

表 2

試 料	試 験 項 目			
	冷感の 強さ	冷感の 持続性	冷感の 速効性	匂いの 強さ
配合例 8 のパップ剤	2. 9	2. 9	2. 8	1. 1
配合例 17 のパップ剤	2. 9	3. 0	2. 9	1. 1
配合例 18 のパップ剤	2. 8	3. 0	2. 7	1. 1
配合例 19 のパップ剤	2. 8	3. 0	2. 8	1. 1
比較例 1 のパップ剤	2. 9	2. 5	2. 5	2. 9

表 2 に示した結果から明らかなように、本発明の 2 - (2 - アルコキシ - 1 - メチルエチル) - 5 - メチルシクロヘキサノールを含有するパップ剤は、*l* - メントールを含有するパップ剤に匹敵する冷感作用を有しており、しかも匂いはほとんど無臭であった。

試験例 3

配合例 8, 18, 19 および比較例 2 で得られたパップ剤を 5℃で保存し、結晶化の経時変化を観察した。結果を表 3 に示す。

表 3

試 料	経 過 時 間				
	初 期	1 日	3 日	7 日	14 日
配合例 8 のパップ剤	○	○	○	○	○
配合例 18 のパップ剤	○	○	○	○	○
配合例 19 のパップ剤	○	○	○	○	○
比較例 2 のパップ剤	○	○	×	×	×

○：結晶化は認められない。

X：結晶化が認められる。

表 3 に示した結果から明らかなように、*l* - メントールを冷感剤として用いかつ溶解剤を添加しなかった比較例 2 のパップ剤では *l* - メントールが経時的に結晶化してしまったのに対し、本発明の 2 - (2 - アルコキシ - 1 - メチルエチル) - 5 - メチルシクロヘキサノールは単独で基剤中に安定的に溶解して存在するため、本発明の冷感剤を含有するパップ剤は溶解剤がなくても長期間にわたって安定していた。

試験例 4

配合例 15 および比較例 3 のクリームを被験者 20 名の顔面に適量塗布し、その生理的清涼作用と匂いを比較検討した。下記の各項目につき試験し、判定を行った。結果を表 4 に示す。なお、判定方法は、各試験項目において該当する試験結果を下記の 5 段階の点数で被験者に報告させる方法をとった。

[試験項目、試験結果の配分およびその点数]

イ) 冷感の強さ

痛いほどの冷感がある5
強い冷感がある4
適度な冷感がある3
弱い冷感がある2
冷感はない1

ロ) 冷感の持続性

1 時間以上5
30 分以上4
10 分以上3
5 分以上2
初期のみ1

ハ) 匂いの強さ

目が痛くなるほど強い5
強い匂いがある4
匂いがある3
かすかな匂いがある2
匂いはない1

以上の 4 項目に関して、各被験者の回答した点数を各々合計し、各項目にわたって 20 人の平均値を表 4 に示した。

表 4

試 料	試 験 項 目		
	冷感の 強さ	冷感の 持続性	匂いの 強さ
配合例 15 のクリーム	4. 0	4. 8	1. 6
比較例 3 のクリーム	4. 2	3. 5	4. 7

表 4 に示した結果から明らかなように、本発明の（1 R, 2 S, 5 R, 8 R）
 - 2 - （2 - メトキシ - 1 - メチルエチル） - 5 - メチルシクロヘキサノールを
 含有するクリームは、冷感において *l* - メントールを含有するクリームとほぼ同
 程度であり、しかも持続性と匂いに関しては格段に優れていた。

産業上の利用可能性

本発明の 2 - （2 - アルコキシ - 1 - メチルエチル） - 5 - メチルシクロヘキ
 サノールは、口腔内粘膜のみならず皮膚に対しても十分な冷感を付与し、しかも
l - メントールに比べてほとんど無臭であり、さらに溶解剤を必要とせずに各種
 基剤に安定的に溶解するという、優れた特性を有するものである。

従って、上記本発明のシクロヘキサノール誘導体を使用することによって、ほ
 とんどハッカ臭を伴わないで十分な清涼作用を皮膚等に付与することができ、し
 かもその作用の持続性および速効性に優れた本発明の冷感剤を得ることが可能と
 なる。

さらに、上記本発明のシクロヘキサノール誘導体を、軟膏、クリーム、ゲル、
 ローション、成形パップ剤、テープ剤、内服剤等の医薬品、パウダー、ヘアート
 ニック、シャンプー、口紅等の化粧品、歯磨き等の口内洗浄剤、チューインガ
 ム、キャンデー、冷菓、清涼飲料等の食品等に配合することによって、ほとんど

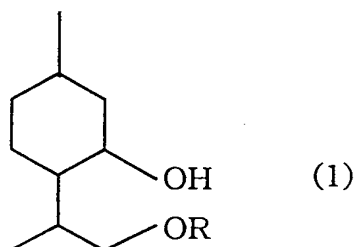
無臭でかつさわやかな清涼作用がある本発明の冷感性組成物が得られる。

また、本発明の方法によれば、本発明のシクロヘキサノール誘導体のうち特に好ましい（1 R, 2 S, 5 R, 8 R）- 2 - （2 - メトキシ - 1 - メチルエチル） - 5 - メチルシクロヘキサノールの単一物を、（-） - イソプレゴールを出発原料として短い工程で効率よく製造することが可能となる。従って、本発明の方法は、本発明のシクロヘキサノール誘導体の製造方法として工業的に極めて有利な方法である。

さらに、本発明のシクロヘキサノール誘導体を上記本発明の方法によって効率よく製造する上で、本発明のベンジルシクロヘキシルエーテル誘導体は極めて有用な中間体である。

請 求 の 範 囲

1. 下記一般式 (1)

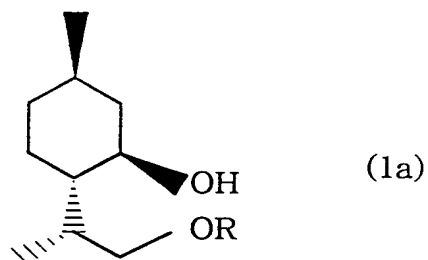


(式中、Rは炭素数1～5の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基を示す)
で表されるシクロヘキサノール誘導体。

2. 請求の範囲第1項に記載のシクロヘキサノール誘導体を含有してなる冷感剤。

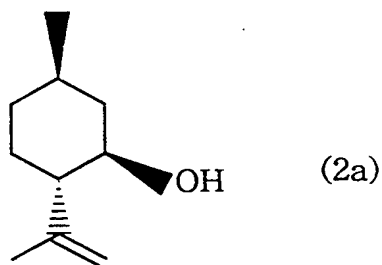
3. 請求の範囲第1項に記載のシクロヘキサノール誘導体を含有してなる冷感性組成物。

4. 下記一般式 (1a)



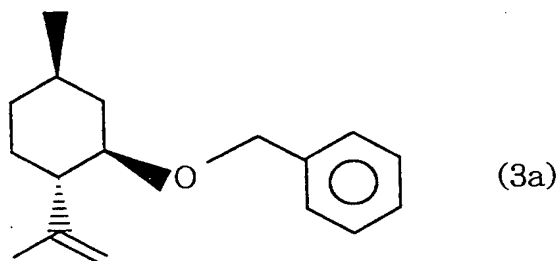
(式中、Rは炭素数1～5の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基を示す)
で表されるシクロヘキサノール誘導体。

5. 下記式 (2a)

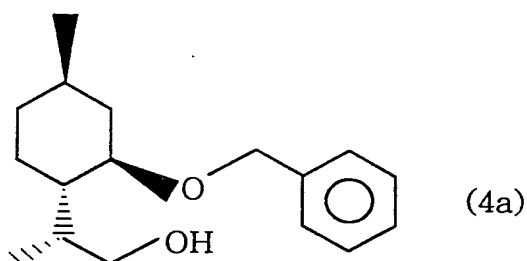


で表される (－)－イソプレゴールを金属ナトリウムまたは水素化ナトリウムの

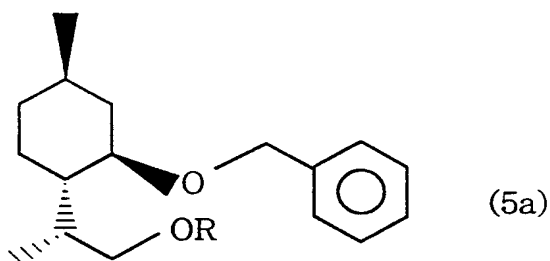
存在下でベンジルハライドと反応させて下記式 (3a)



で表される化合物を形成し、該化合物 (3a) をハイドロボレーション反応によって下記式 (4a)

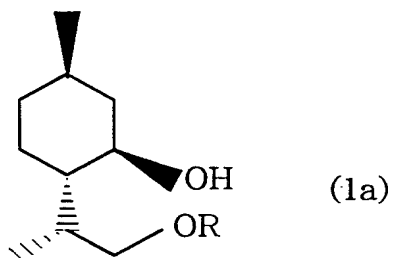


で表される化合物とし、該化合物 (4a) を塩基の存在下、アルキル化剤によりアルキル化し、下記一般式 (5a)



(式中、Rは炭素数1～5の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基を示す)

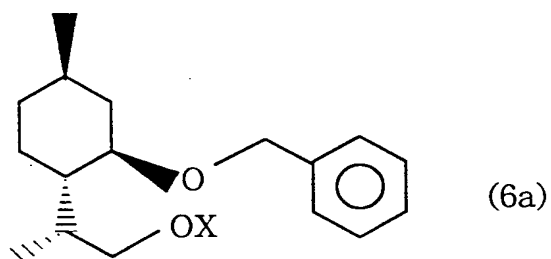
で表される化合物を形成し、該化合物 (5a) を脱ベンジル化剤の存在下で接触水素化することを特徴とする、下記一般式 (1a)



(式中、Rは炭素数1～5の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基を示す)

で表されるシクロヘキサノール誘導体の製造方法。

6. 下記一般式 (6a)



(式中、XはHあるいは炭素数1～5の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基を示す)

で表されるベンジルシクロヘキシルエーテル誘導体。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01562

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07C43/13, 43/188, 43/196, 41/26, 41/16, C09K3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07C43/13, 43/18-196, 41/26, 41/16, C09K3/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 2-290827 (Kao Corp.), November 30, 1990 (30. 11. 90), (Family: none)	1-6
A	JP, A, 48-98012 (Unilever N.V.), December 13, 1973 (13. 12. 73) & BE, A, 795751 & NL, A, 7302675 & DE, A1, 2309256 & FR, A1, 2174104 & GB, A1, 1422272 & US, A, 4029759 & AT, A, 7301692 & CH, A, 578841 & CA, A, 1007108	1-3, 5



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
January 18, 1994 (18. 01. 94)

Date of mailing of the international search report
February 8, 1994 (08. 02. 94)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office
Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁴ C07C43/13, 43/188, 43/196, 41/26,
41/16, C09K3/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁴ C07C43/13, 43/18-196, 41/26, 41/16,
C09K3/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 2-290827 (花王株式会社), 30. 11月, 1990 (30. 11. 90) (ファミリーなし)	1-6
A	JP, A, 48-98012 (ユニリーバー、ナムローゼ、 ペンノートシャープ), 13. 12月, 1973 (13. 12. 73) &BE, A, 795751 &NL, A, 7302675 &DE, A1, 2309256 &FR, A1, 2174104	1-3, 5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 8 . 0 1 . 9 4

国際調査報告の発送日

08.02.94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

関 政 立

4 H 8 6 1 9

電話番号 03-3581-1101 内線

3 4 4 5

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	<p>&GB, A1, 1422272 &US, A, 4029759 &AT, A, 7301692 &CH, A, 578841 &CA, A, 1007108</p>	